

F4

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :  C07D 471/04, A61K 31/437 // (C07D 471/04, 231:00, 221:00)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/06567</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Februar 2000 (10.02.00)		
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05071		(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).			
(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Juli 1999 (16.07.99)		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).			
(30) Prioritätsdaten: 198 34 045.1 29. Juli 1998 (29.07.98) DE		(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofenerstrasse 36, D-51519 Odenthal (DE). FÜRSTNER, Chantal [CH/DE]; Arnoldstrasse 33, D-45478 Mülheim (DE). ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; Feuerbachstrasse 7, D-42781 Haan (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschensudbergerstrasse 13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Ziegeläckerweg 10, D-69198 Schriesheim (DE). STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstrasse 124, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
(54) Title: 3-(4-AMINO-5-ETHYL PYRIMIDINE-2-YL)-1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDINE					
(54) Bezeichnung: 3-(4-AMINO-5-ETHYL PYRIMIDIN-2-YL)-1-(2-FLUORBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDIN					
<p style="text-align: center;">(I)</p>					
(57) Abstract					
<p>The present invention relates to 3-(4-amino-5-ethylpyrimidine-2-yl)-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine of formula (I), to a method for the production thereof and to its utilization as medicament, especially as medicament in the treatment of cardiovascular diseases.</p>					
(57) Zusammenfassung					
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft 3-(4-Amino-5-ethylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin der Formel (I), ein Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.</p>					

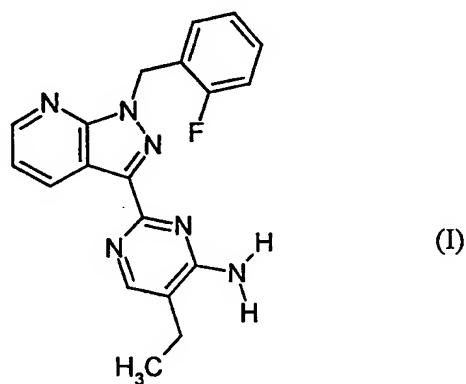
**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

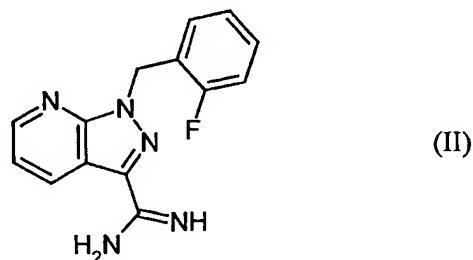
3-(4-Amino-5-ethylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

Die vorliegende Erfindung betrifft das 3-(4-Amino-5-ethylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin der Formel (I),  
5

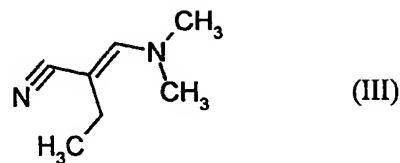


ein Verfahren zu seiner Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel,  
10 insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die Verbindung kann hergestellt werden, indem man das Amidin der Formel (II)



mit dem Enamin der Formel (III)



5 umsetzt.

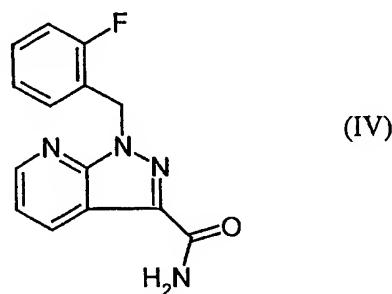
Die Reaktion erfolgt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 120°C, vorzugsweise bei 100°C.

10 Als Lösemittel kann das Enamin der Formel (III) fungieren. Man kann aber auch in üblichen Lösemitteln wie Toluol, Dioxan und in Alkoholen arbeiten.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15

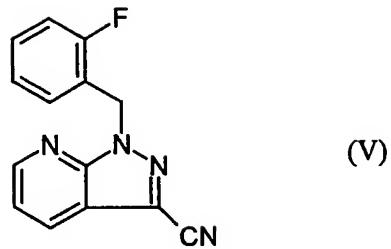
Die Verbindung der Formel (II) ist neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie kann hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel (IV)



20

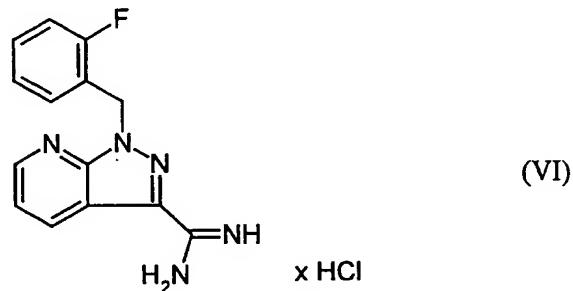
zunächst in Ethern mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und in Anwesenheit von Basen zu der Verbindung der Formel (V)

- 3 -

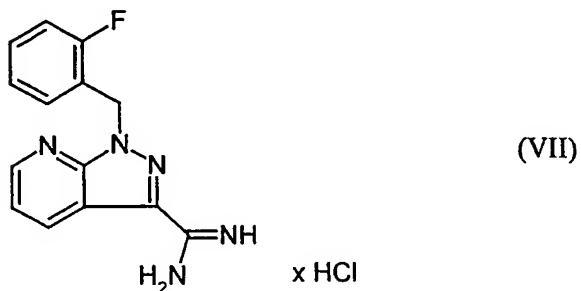


umsetzt,

5 anschließend mit Natriummethanolat die Verbindung der Formel (VI)



10 herstellt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und Eisessig in  
Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der Formel (VII)



15 überführt und in einem letzten Schritt mit Basen, vorzugsweise Natriumcarbonat  
versetzt.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindung der Formel (IV) -> (V) eignen sich Ether, wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran und Dimethylformamid; bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

5      Als Basen für diese Umsetzung können organische Amine (Trialkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin eingesetzt werden. Bevorzugt ist Pyridin.

10     Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15     Das Amid (IV) kann beispielsweise durch Verseifung eines entsprechenden Esters als Ausgangsverbindung mit einer Base zur Säure, deren Überführung in das Säurechlorid nach üblichen Methoden z.B. mittels SOCl<sub>2</sub> oder POCl<sub>3</sub> und anschließender Umsetzung mit Ammoniak erfolgen.

20     Die Eliminierung von Wasser aus dem Amid (IV) zum Nitril (V) kann mit allen üblichen wasserentziehenden Mitteln durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA).

25     Die Überführung des Nitrils (V) in den Iminoether (VI) kann sowohl im Sauren, wie z.B. mit HCl/Alkohol-Gemischen, als auch im Basischen wie z.B. mit Methanol/Natriummethanolat erfolgen. Sie erfolgt üblicherweise bei 0°C bis 40°C, beispielsweise bei Raumtemperatur.

30     Als Lösemittel für die Umsetzung der Verbindung der Formel (V) -> (VI) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

5 Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) -> (VII) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

10 Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 100°C, vorzugsweise bei 65°C.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15 Als Basen für die Umsetzung der Verbindung der Formel (VII) -> (II) eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören beispielsweise Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumcarbonat.

20

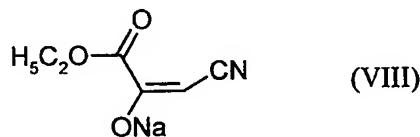
25 Die Darstellung des Pyrimidins erfolgt nach üblichen Methoden (vgl. beispielsweise M.G. Hoffmann et al. in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Band E9b, Teil 1, S. 1-249; A. Weissenberger et al., The Chemistry of heterocyclic compounds – Pyrimidines, 1962, 16; ibid 1970, 16, Suppl. 1, ibid 1985, 16, Suppl. 2; ibid 1994, 52).

30 Hierbei kann man sowohl vom Iminoether (VI) ausgehen und diesen z.B. mit einem geeigneten Enamin wie (III) umsetzen. Man kann aber auch den Iminoether (VI) zunächst mittels Ammoniak oder dessen Salzen in ein Amidin überführen und dieses entweder als freie Base (II) oder als Salz (VII), gegebenenfalls in Anwesenheit einer

Base mit Enaminen wie (III), Acetalen, Enolethern, Aldehyden oder Enolaten umsetzen.

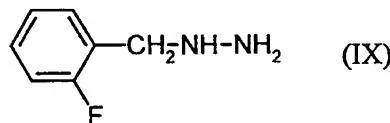
Die Enamine wie (III) können z.B. aus C-H-aciden Verbindungen wie  
5 Acetonitrilderivaten nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Dimethylformamid-Derivaten wie z.B. Bis(dimethylamino)-tert-butoxymethan, Dialkoxy-dialkylamino-methanen hergestellt werden.

Die Verbindung der Formel (IV) kann hergestellt werden, indem man die Verbindung  
10 der Formel (VIII)



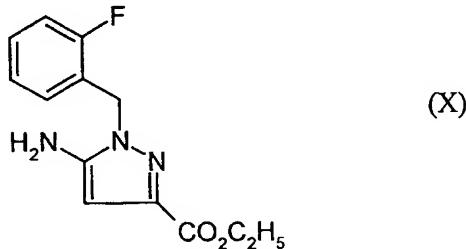
mit der Verbindung der Formel (IX)

15



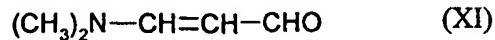
in Ethern, vorzugsweise Dioxan und Trifluoressigsäure in die Verbindung der Formel  
(X)

20



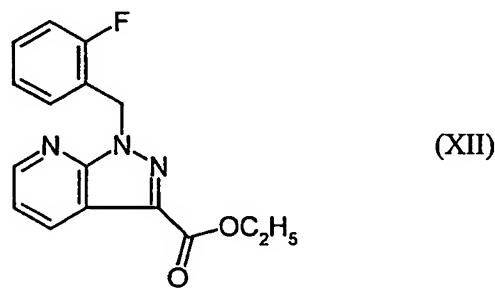
überführt,

anschließend durch Umsetzung mit der Verbindung (XI)



5

in inerten Lösemitteln, vorzugsweise Dioxan, die Verbindung der Formel (XII)

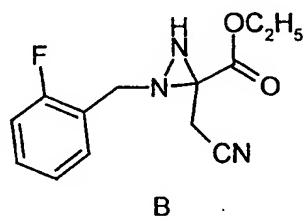
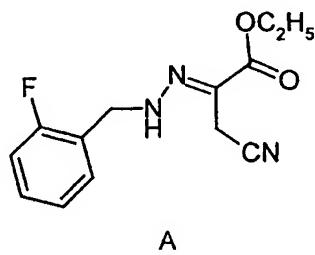


10 herstellt und in einem letzten Schritt mit Ammoniak gegebenenfalls in Methanol versetzt.

Anstelle des Natriumsalzes des Enolates (VIII) können auch Enolether, Ketone oder Enamine eingesetzt werden.

15

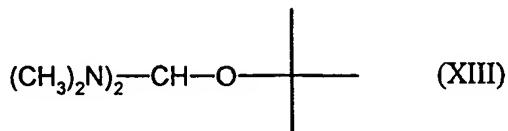
Gegebenenfalls kann die Umsetzung der Verbindung der Formel (VIII) + (IX)  $\rightarrow$  (X) auch über Zwischenverbindungen der Formeln (A) und (B),



20

bei Raumtemperatur erfolgen.

Die Verbindung der Formel (III) kann hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel (XIII)



5

mit der Verbindung der Formel (XIV)



10

bei Temperaturen von 80 bis 120°C umsetzt.

Die Verbindungen der Formeln (XIII) und (XIV) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

15

Die Verbindungen der Formeln (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) und (XII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

20

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) zeigt ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

25

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) führt zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärkt die erfindungsgemäße Verbindung die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium

d'derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie kann daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektil Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

15 Die in der vorliegenden Erfindung beschriebene Verbindung der Formel (I) stellt auch einen Wirkstoff zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere ist sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignet sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

20 25 Weiterhin eignen sich der Wirkstoff auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit ein wirkungsvolles Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignet er sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-

Hirn-Traumas. Ebenso kann die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

5 Zudem besitzt die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) antiinflammatorische Wirkung und kann daher als entzündungshemmendes Mittel eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindung mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

10 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbid-dinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

15 Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

20 Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdruck-senkenden Wirkungen wurden an narkotisierten und wachen Ratten untersucht.

### Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert (~ 2 x 10<sup>5</sup> Zellen / Vertiefung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringerlösung wurden die Zellen in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP oder DEA/NO 1 µM) 10 Minuten bei 37°C / 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 µM) zu den Zellen pipettiert und weitere 10 Minuten inkubiert. Nach Ende der Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stoppuffer zu den Zellen gegeben. Die Zellen wurden dann 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurden die das intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 1 aufgeführt.

20 **Tabelle 1**

Bsp.-Nr.	cGMP-Steigerung (%)
1	>1000

### Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

25

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogen-

begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O: 1; MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O: 1,4; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1,2; NaHCO<sub>3</sub>: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC<sub>50</sub>). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 2 gezeigt.

15 **Tabelle 2**

Bsp.-Nr.	Isolierte Aorta: IC <sub>50</sub> (nM)
1	280

**Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten**

20 Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden in Transcutol, Cremophor EL, H<sub>2</sub>O (10%/20%/70%) in einem Volumen von 1 ml/kg oral verabreicht. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 3 gezeigt.

**Tabelle 3**

Bsp.-Nr.	Dosis (mg/kg/p.o.)	Max. Blutdrucksenkung (mmHg)	Zeit (min)
1	1	11	40
1	3	24	40

**Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten**

Kontinuierliche Blutdruckmessungen über 24 Stunden wurden an spontan hypertonen 200-250g schweren sich frei bewegenden weiblichen Ratten (MOL:SPRD) durchgeführt. Dazu waren den Tieren chronisch Druckaufnehmer (Data Sciences Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Bauchaorta unterhalb der Nierenarterie implantiert und der damit verbundene Sender in der Bauchhöhle fixiert worden.

Die Tiere wurden einzeln in Type III Käfigen, die auf den individuellen Empfängerstationen positioniert waren, gehalten und waren an einem 12-Stunden Hell / Dunkel-Rhythmus angepaßt. Wasser und Futter standen frei zur Verfügung.

Zur Datenerfassung wurde der Blutdruck jeder Ratte alle 5 Minuten für 10 Sekunden registriert. Die Meßpunkte wurden jeweils für eine Periode von 15 Minuten zusammengefaßt und der Mittelwert aus diesen Werten berechnet.

Die Prüfverbindungen wurden in einer Mischung aus Transcutol (10%), Cremophor (20%), H<sub>2</sub>O (70%) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen lagen zwischen 0,3 -30 mg/kg Körpergewicht.

### Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurde einem Teil 5 3,8%iger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Das Blut wurde mit 900 U/min für 20min zentrifugiert. Der pH Wert des gewonnenen plättchenreichen Plasmas wurde mit ACD-Lösung (Natriumcitrat/ Citronensäure/ Glucose) auf pH 10 6,5 eingestellt. Die Thrombozyten wurden anschließend abzentrifugiert und in Puffer aufgenommen und wiederum abzentrifugiert. Der Thrombozytenniederschlag wurde in Puffer aufgenommen und zusätzlich mit 2 mmol/l CaCl<sub>2</sub> versetzt.

Für die Aggregationsmessungen wurden Aliquots der Thrombozytensuspension mit der Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die Aggregation durch Zugabe von Kollagen in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidometrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., J.Physiol. (London), 168, 178-195, 15 1963) bei 37°C bestimmt. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 4 gezeigt.

**Tabelle 4**

Bsp.-Nr.	IC <sub>50</sub> (nM)
1	6

20

### Messung der erektionsfördernden Wirksamkeit von Guanylatcyclase-Stimulatoren

25 Für das Zustandekommen einer vollständigen und anhaltenden Erektion müssen die cavernösen Arterien und die gesamte Schwellkörperarchitektur, die aus einem Netzwerk von glatten Muskelzellen und kollagenem Bindegewebe gebildet wird, maximal dilatieren, damit sich der Corpus cavernosum vollständig mit Blut füllen

kann (Anderson K.-E. and Wagner G., "Physiology of Penile Erection." *Physiological Reviews* 75, 191-236 (1995); Meinhardt W. Kropmann RF, Vermeig P, Lycclama a Nigelholt and Zwartendijk J. „The Influence of Medication on Erectile dysfunction.“ *Int. J. of Impotence Res.* 9, 17-26 (1997). Die Relaxation der glatten Muskulatur wird durch NO vermittelt, das bei sexueller Stimulation von nicht adrenergen, nicht cholinergen Nervenfasern und in den Endothelzellen der Blutgefäße des Corpus cavernosum freigesetzt wird. NO aktiviert die Guanylatcyclase, der daraus resultierende Anstieg des cGMP führt zur Dilatation der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum und damit zu einer Erektion. Zur Prüfung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanz wurden wache Kaninchen eingesetzt. Die Spezies Kaninchen wurde gewählt, da die Neurophysiologie, die Haemodynamik und die Steuerung der Kontraktion und der Relaxation der glatten Mukulatur des Schwellkörpers bei Kanichen und Mensch recht ähnlich sind (Meyer MF, Taher H. Krah H. Staubesand J., Becker AJ, Kircher M, Mayer B., Jonas U., Forsmann WG., Stief Ch.G. „Intracarvenous Application of SIN-1 in Rabbit and Man: Functional and Toxcological Results.“ *Annals Urol.* 27, 179-182 (1993); Taub HC, Lerner SE, Melman A, Christ GJ „Relationship between contraction and relaxation in human and rabbit corpus cavernosum.“ *Urology* 42, 698-671, (1993).

20 Methode:

Adulte, männliche Chinchilla-Kaninchen mit einem Gewicht von 3 -5 kg werden nach Lieferung mehrere Tage in Einzelhaltung adaptiert. Sie haben freien Zugang zu Wasser und können zwei Stunden pro Tag Futter zu sich nehmen. Die Tiere werden in einem 10/14 Stunden Tag-Nacht Rhythmus gehalten (Licht an, ab 8.00 Uhr), die Raumtemperatur beträgt 22 -24 °C.

Die Tiere werden direkt vor Versuchsbeginn gewogen. Für die intravenöse Administration wurden die erfindungsgemäßen Substanzen in einem Gemisch von Transcutol (GATTEFOSSE GmbH) verdünnt mit 20% Cremophor (BASF) und Wasser im Verhältniss von 3/7 gelöst. Natriumnitroprussid wurde in 0,9% NaCl gelöst. Die Substanz wurde in einem Volumen von 0,5 ml /kg in die Ohrvene

injiziert. Für die orale Gabe wurde die Testsubstanz in einer Mischung aus Glycerin: Wasser: Polyethylenglykol 6:10:9,69 gelöst und in einem Volumen von 1 ml/kg mit der Schlundsonde appliziert.

5 Die Wirkung von Guanylatcyclasestimulatoren wird durch NO-Donatoren verstärkt.  
Dies wurde mit der zusätzlichen Gabe von Natriumnitroprussid demonstriert.

Das Natriumnitroprussid wurde in einer Dosierung von 0,2 mg/kg gleichzeitig mit der erfindungsgemäßen Substanz in die Ohrvene injiziert. Wurde die erfindungsgemäße Substanz oral gegeben so wurde diesen Tieren das Natriumnitroprussid 10 min. nach der oralen Gabe in die Ohrvene injiziert. Entsprechende Kontrollen mit dem Lösungsmittel und mit Natriumnitroprussid alleine wurden durchgeführt.

Unter Ruhebedingungen ist der Kaninchenpenis in der Schamregion nicht sichtbar  
15 und von der Penishaut vollständig bedeckt. Die Erektion wird gewertet, in dem man die Länge des hervortretenden Penis mit einer Schieblehre misst. Die Messung wird 5, 10, 15, 30, 45, 60min. 120 und 180 min. nach Verabreichung der Substanz durchgeführt. Die Wirkung wird als Produkt der Länge des nicht von Fell bedeckten  
Penis in [mm] und der Zeit die die Erektion anhält in [min.] berechnet.

20 Die intravenöse Injektion von Natriumnitroprussid bewirkt eine ca 10 min.  
anhaltende Erektion (110 [mm x min.]).

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäße  
25 Verbindung der Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der Wirkstoff kann gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen  
30 Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksame Verbindung soll in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer de erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

10 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, 15 insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente.

BeispieleAbkürzungen:

5      RT:           Raumtemperatur  
EE:        Essigsäureethylester  
MCPBA:   m-Chlorperoxybenzoësäure  
BABA:      n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6  
              (50:9:25:15; org. Phase)

10

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

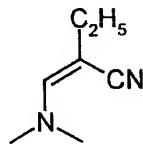
15     T1 E1:        Toluol - Essigsäureethylester (1:1)  
T1 EtOH1:    Toluol – Methanol (1:1)  
C1 E1:       Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)  
C1 E2:       Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen

20

Beispiel 1A

3-Dimethylamino-2-ethylacrylonitril



25

100 ml (84,4 g; 0,48 mol) Bis(dimethylamino)-tert.butoxymethan und 180 ml (2,07 mol, 142,9 g) n-Butyronitril werden im offenen Kolben bei 100°C 48 h lang gerührt.

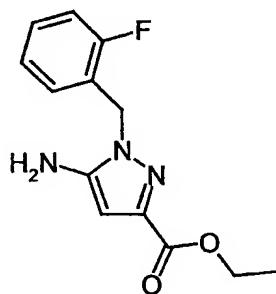
Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhält 42,7 g (71% d.Th.) der Titelverbindung.

K<sub>p</sub><sub>0.08-0.093</sub> = 53-46°C

5

**Beispiel 2A**

5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester



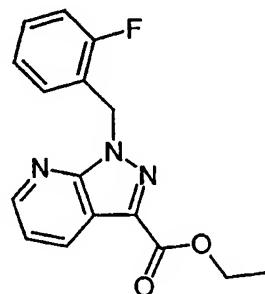
10

100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

15  
20

Beispiel 3A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



5

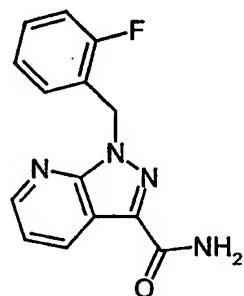
Die Lösung aus Beispiel 2A wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol / Toluol-Essigester = 4:1 -Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).

10

Smp. 85 °C  
Rf (SiO<sub>2</sub>, T1E1): 0.83

**Beispiel 4A**

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



5

10.18 g (34 mmol) des Esters aus Beispiel 3A werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man röhrt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

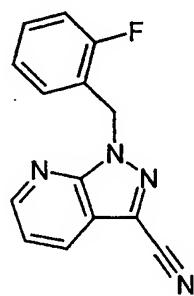
10

Rf (SiO<sub>2</sub>, T1E1): 0.33

**Beispiel 5A**

15

3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel 4A werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40 °C ansteigt. Man 5 röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert.

10 Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

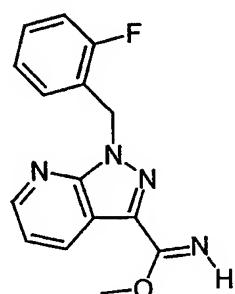
Smp: 81°C

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, T1E1): 0.74

#### Beispiel 6A

15

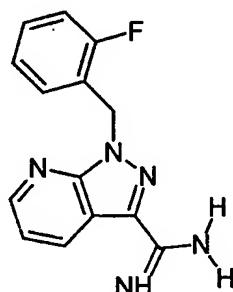
(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester



20 Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 5A hinzu. Man röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

Beispiel 7A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin



5

Obige Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäure-methylester in Methanol aus Beispiel 6A wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter  
10 Rückfluß gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Man gibt in 2 l Wasser, versetzt unter Rühren mit 31.8 g Natriumcarbonat und extrahiert dreimal mit insgesamt 1 l Essigester, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein.

15

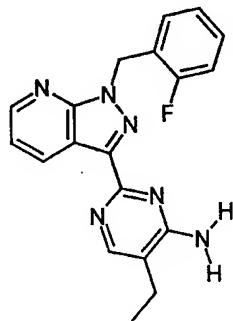
Ausbeute 27.5 g (76.4 % d.Th. über zwei Stufen)

Smp.: 86 °C

 $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, T1EtOH1): 0.08

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

5        3-(4-Amino-5-ethylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



In einem Reagenzglas werden zu 8 g der Verbindung des Beispiels 7A 16 g der  
10 Verbindung des Beispiels 1A pipettiert. Die Mischung wird im Ultraschallbad homo-  
genisiert, evakuiert und unter gutem Schwenken in ein Ölbad von 100 °C gehalten,  
wobei das Vakuum immer noch anliegt. Nach 30 sec beginnt die Mischung leicht  
aufzusprudeln, wobei das Amidin in Lösung geht. Nach 1 min ist alles klar gelöst  
und das Sprudeln hört auf. Man erhöht für 15 min die Temperatur auf 125 °C und  
15 lässt die Reaktion noch ca. 12 h bei 100 °C ablaufen. Nach Abkühlen wird der Ansatz  
fest. Der Ansatz wird mit etwas Toluol verrührt, die Kristalle werden abgesaugt und  
mit Ether gewaschen. Die Mutterlauge wird einrotiert und auf SiO<sub>2</sub> mit Toluol-  
Essigester 1:1 chromatographiert .

20        Der Rückstand wird aus 250 ml siedendem Acetonitril umkristallisiert, der in der  
Siedehitze unlösliche Rückstand wird nochmals mit 100 ml siedendem Acetonitril  
behandelt und filtriert. Aus den vereinigten Filtraten kristallisieren 2.8g. Die  
Mutterlauge werden einrotiert, der Rückstand mit Ether behandelt und abgesaugt.  
Man erhält so insgesamt 4.2 g (40.6 % d.Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 204 °C

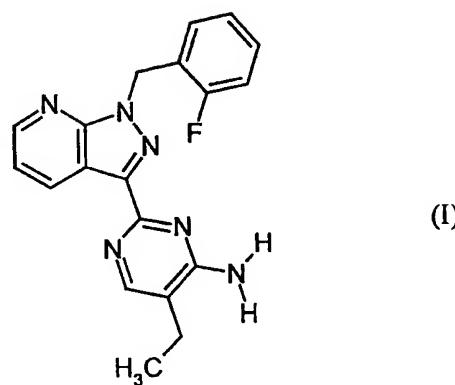
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, T1E1): 0.2

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 200 MHz): d=1.15 (t,3H,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.45 (q, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 5.8  
5 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(2-F-Ph), 6.95 (breites s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.1 - 7.4 (m, 5H, 2-F-Ph, H5), 8.1 (s,  
1H, 6-pyrimidinyl), 8.64 (dd, 1H), 8.95 (dd, 1H).

MS (DCI,NH3): 349 (100%, M+H).

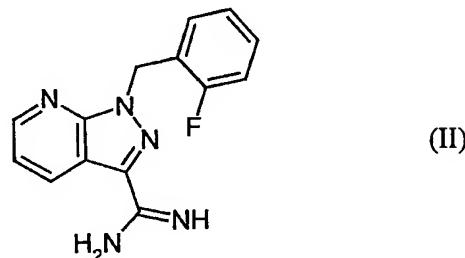
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



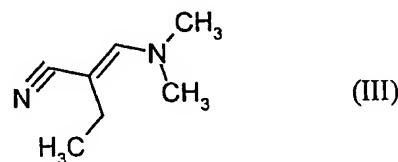
5

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Amidin der Formel (II)



10

mit dem Enamin der Formel (III)



15

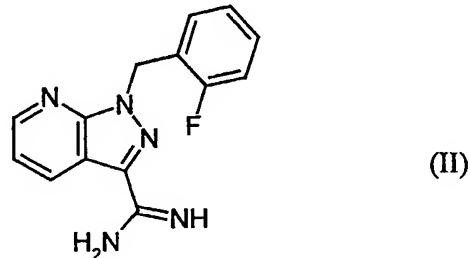
umsetzt.

3. Arzneimittel enthaltend mindestens die Verbindung nach Anspruch 1.
4. Arzneimittel enthaltend mindestens die Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.  
5
5. Arzneimittel enthaltend mindestens die Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.
- 10 6. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.
7. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.  
15
8. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und/oder Ischämien.
- 20 9. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypertonie.
10. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.  
25
11. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiinflammatorischen Eigenschaften.
17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei die Verbindung gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder  
30

NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt wird.

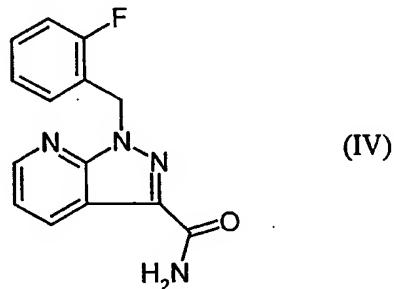
18. 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin der Formel (II)

5



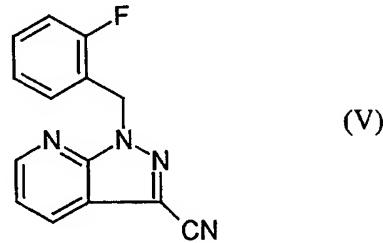
19. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel (IV)

10



zunächst in Ethern mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und in Anwesenheit von Basen zu der Verbindung der Formel (V)

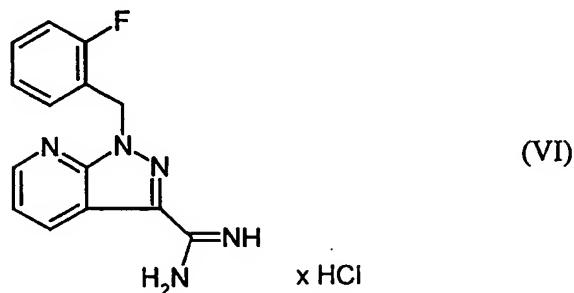
15



umsetzt,

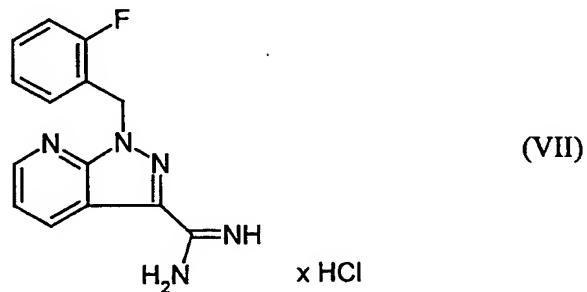
anschließend mit Natriummethanolat die Verbindung der Formel (VI)

5



herstellt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und Eisessig  
in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der Formel (VII)

10



überführt und in einem letzten Schritt mit Basen versetzt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/05071

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 // (C07D471/04, 231:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 23619 A ( BAYER AG ) 4 June 1998 (1998-06-04) claims 1,7-10 examples 16,20 -----	1,3
A		1,3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 1999

Date of mailing of the international search report

07/12/1999

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP 99/05071

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 7-10  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Observation: Although Claim(s) 7-10 relate(s) to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05071

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9823619 A	04-06-1998	DE 19649460 A	AU 5482398 A	28-05-1998 22-06-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05071

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 7 C07D471/04 A61K31/437 // (C07D471/04, 231:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 23619 A ( BAYER AG ) 4. Juni 1998 (1998-06-04) Ansprüche 1,7-10 Beispiele 16,20	1,3
A	-----	1,3

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

26. November 1999

07/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

In: internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05071

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. 7-10  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung:** Obwohl die Ansprüche 7-10  
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen  
Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich  
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05071

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9823619 A	04-06-1998	DE 19649460 A AU 5482398 A CZ 9901850 A EP 0944631 A NO 992400 A	28-05-1998 22-06-1998 11-08-1999 29-09-1999 19-05-1999

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**